

"RANDOMIZACION": SIGNIFICADO DE LA ALEATORIEDAD EN LA INVESTIGACION CLINICA.

P. Ferrer Salvans, L. Alonso Vallés, J.O. Juan Babot y E. Vidal Casas.

Unidad de Farmacología Clínica.
Ciudad Sanitaria de Bellvitge. Hospital Durán i Reynals
Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Palabras clave:

Randomización. Ensayos clínicos. Investigación.

Resumen:

Se comenta el significado de la selección o asignación aleatoria, randomización, en la investigación clínica. Se enumeran las bases teóricas, las implicaciones prácticas de la aleatoriedad, y su influencia en el diseño de la investigación. A continuación se comenta el diseño del muestreo propiamente dicho y se describe la realización práctica del muestreo aleatorio simple y equilibrado por bloques. Se discuten las ventajas de muestreo estratificado y en racimos para terminar con unas anotaciones sobre los muestreos no aleatorios y el tratamiento de la información perdida. Se destaca la importancia de la randomización para la realización de una investigación clínica correcta.

Key words:

Randomization. Clinical trials. Investigation

Summary:

The meaning of selection or assignation at random, randomizing, in clinical research is commented. Theoretic bases and practical implications of chance are enumerated. Also, its influence on research design is studied. Afterwards, the proper sampling design is debated and the practical carrying out of simple and well-balanced in groups random sampling is described. Advantages of stratified and in racemes sampling are debated. We finish with some notes about the non random sampling and treatment of lost information. We have to emphasize the significance of randomizing in order to carry out an adequate clinical research.

Se considera que entre los puntos más debatidos de la investigación clínica y especialmente en los ensayos terapéuticos, se encuentran la asignación aleatoria de los posibles tratamientos, el uso de placebos y el enmascaramiento. En este artículo se va a tratar del primero de estos temas, si bien se halla estrechamente relacionado con los demás. El adscribir un paciente a un grupo terapéutico u otro, basándose simplemente en el azar, se plantea frecuentemente como un problema ético. Caricaturizando la situación, puede decirse que a un médico le resulta violento decidir a cara o cruz como va a tratar un paciente. También le resulta difícil explicar a un paciente, concreto y presente, que ha de correr un riesgo ahora, en beneficio de unos pacientes, hipotéticos y ausentes, que el día de mañana se beneficiarán de un nuevo medicamento. Según este contexto suele situarse la metodología de los ensayos clínicos controlados, en inglés «Randomised Clinical Trials», en el terreno de los conflictos entre la ética individual y la colectiva. Las palabras «random» y «randomizar» han ido adquiriendo popularidad y se han incorporado a nuestro lenguaje científico. Se trata de anglicismos que han tenido más éxito que su correspondiente vocablo castellano «aleatorización», tal vez de fonética más complicada.

Es frecuente que las exigencias de la randomización se vean como un obstáculo más de los muchos que hay que superar para llevar adelante un ensayo clínico. En ocasiones parece como una dificultad teórica impuesta por los especialistas en bioestadística, cuya conexión con la hipótesis de trabajo elaborada por la clínica no acaba de quedar clara. Suelen influir en estas consideraciones los sesgos de opinión, acumulados en la literatura médica por los ensayos no aleatorios y también el que las hipótesis de trabajo sugestivas hacen aparecer como poco ético un diseño aleatorio(1).

Hay que hacer notar que ninguno de los inconvenientes atribuidos a los diseños clínico-experimentales aleatorios afecta un ápice a la validez científica y que sigue siendo cierto que un ensayo controlado con 100 pacientes suele

tener mayor trascendencia y credibilidad que la experiencia clínica habitual acumulada sobre 100.000 enfermos (2). Una gran parte del rechazo al uso de grupos de control (3) o a la correcta aleatorización en los ensayos clínicos, se debe a una infravaloración de sus posibilidades y de su capacidad de adaptación a las distintas situaciones experimentales. Podría decirse que la mayor parte de las veces es mucho más ético el planteo correcto de un ensayo controlado y aleatorio que otras alternativas en apariencia menos conflictivas.

En las líneas que siguen se van a exponer unas reflexiones sobre el papel del azar en la investigación clínica, los conceptos más generales de la selección atribución aleatorias, sus bases teóricas y repercusiones prácticas. Se añaden algunos comentarios sobre la realización práctica de una «randomización» y una panorámica de sus posibilidades en relación a los distintos tipos de diseños utilizados en investigación clínica.

BASES TEORICAS DE LA ALEATORIEDAD

Hay dos puntos esenciales a tener en cuenta y sobre los que se pueden encontrar amplias referencias en los tratados de bioestadística aplicados a la investigación médica (4-8), de los que se han extraído buena parte de los conceptos que hay que recordar aquí.

El primero de ellos es el carácter del fenómeno que vamos a investigar (9). Esquemáticamente reducimos la experiencia médica a situaciones:

De tipo determinista: a la causa A sigue siempre el efecto B. Se efectúa una aproximación similar a la de las ciencias físicas.

De tipo probabilista: a la causa A puede seguir el efecto B, pero no obligadamente y cuando ello ocurre es con una probabilidad «p», sancionada por la experiencia. Corresponde a una aproximación estadística o epidemiológica.

En principio para el estudio de los fenómenos deterministas no haría falta usar la estadística, salvo que hubiese que evaluar el error de observación. Hay también quién opina que en biología no hay fenómenos deterministas y los que lo parecen es porque su probabilidad «p» se aproxima a 1. En la práctica ocurre que entre los dos extremos, probabilista-determinista, se ofrece un amplio abanico de posibilidades sin solución de continuidad y en ocasiones es difícil, ante un hecho nuevo, dilucidar claramente a cual de ambas categorías extremas de fenómeno se aproxima.

En todo caso, en medicina casi siempre hay que contar con la variabilidad biológica y, si no podemos prescindir de ella, hemos de utilizar la estadística para la evaluación del fenómeno, considerándolo como de tipo probabilístico. Este punto tiene una gran trascendencia porque implica la

aceptación explícita de la influencia del azar, cuando en investigación clínica parece darse la paradoja de que se acepta la estadística como herramienta pero al mismo tiempo se rechaza el profundo significado de la presencia del azar.

El segundo punto se refiere a las posibilidades de la estadística como método. La mayor parte de las pruebas utilizadas habitualmente se basan en la comparación entre dos tendencias opuestas. La una representa la fuerza de la casualidad, del efecto esperado de un factor de influencia, de las leyes universales, de la relación o de la coherencia, que tiende a agrupar los valores representativos de un fenómeno. Esta tendencia a la agrupación viene expresada por estadísticos como la media aritmética u otras medidas de centralización parecidas. La otra fuerza es la del error, la de la variabilidad incontrolada, la desviación, en suma el azar, que tiende a dispersar dichos valores. La tendencia a la dispersión se expresa, por ejemplo por estadísticos como la desviación típica o la varianza.

Cuando en el balance entre las dos fuerzas opuestas (habitualmente expresado por un cociente, como el coeficiente de variación o las puntuaciones estandarizadas Z) predomina la concentración, se da poco valor a la influencia del azar y decimos que hay una asociación estadísticamente significativa. Cuando sale ganando el azar decimos que la asociación estadística ha resultado negativa y que la dispersión aleatoria justifica las posibles diferencias encontradas. Esta forma de resolver los contrastes de hipótesis explica la importancia capital del azar y de la necesidad primordial de asegurarse de que no haya ningún otro factor que pueda suplantarle cuando se efectúan pruebas de significación.

La forma de asegurar el más escrupuloso respeto al planteo probabilístico de un estudio y a la exclusión de cualquier influencia que perturbe la evaluación del efecto del azar, consiste en introducir a este último activa y conscientemente en el diseño de la experiencia.

Este paso se efectúa por medio de las técnicas de muestreo, de selección o bien de asignación aleatoria. Aunque la distinción entre selección y asignación aleatoria tiene un componente de deformación profesional, parece ser que la palabra randomización ha venido a designar preferentemente la última posibilidad o «random allocation».

Bajo estas diferencias de matiz subyacen diferencias en la orientación, ya sea un planteo observacional o bien experimental, del estudio a efectuar. En los estudios observacionales el investigador adopta una actitud meramente expectante y para no modificar el curso de los acontecimientos deja que sea el azar el que le facilite los sujetos, se constituye así una muestra aleatoria o «random sample». En un diseño experimental la participación

activa del investigador se limita muchas veces a la distribución de los sujetos entre los grupos de intervención o de control. Podría decirse que la asignación aleatoria eleva la observación clínica a la categoría de experimental.

Desde el punto de vista técnico el procedimiento a utilizar en ambos casos, selección o asignación, es el mismo: obtener una o más muestras aleatorias. Además en la práctica, la complejidad de los diseños dificulta a veces establecer unos límites rígidos entre selección y asignación. Como resumen de estas consideraciones podemos decir: la randomización es un requisito imprescindible para que tengan sentido las pruebas de significación estadística habitualmente utilizadas.

RAZONES PRACTICAS DE LA ALEATORIEDAD EN INVESTIGACION CLINICA

Además de las razones teóricas mencionadas, hay otras muchas de orden práctico que aconsejan un abordaje aleatorio en investigación clínica. Las más importantes son la *supresión de sesgos*, la *neutralización de variables de confusión* y el *manejo adecuado de los grupos de control* (11-15).

El sesgo, en términos generales, consiste en una tendencia sistemática a desviarse de la verdad en un sentido determinado. Hay en la historia de la ciencia, de la medicina especialmente, y en la vida cotidiana también, suficientes ejemplos de dificultad de ser imparcial cuando una hipótesis de trabajo resulta sugestiva. La única forma de asegurar una selección imparcial es hacerla aleatoria.

En la terapéutica habitual el sesgo se busca intencionalmente: las prescripciones se efectúan teniendo en cuenta los factores pronósticos, el momento evolutivo de la enfermedad, e infinidad de matices que el médico ha ido acumulando a lo largo de su experiencia y que le ayudan a plantear un tratamiento «a la medida» del paciente. Todos estos aspectos son difíciles de esquematizar y definen un contexto que muchas veces carece de validez científica demostrable pero tiene una importancia real. Cuando un tratamiento se efectúa en un ensayo clínico todos los detalles del contexto se han de convertir en variables definibles y evaluables científicamente, lo cual no es siempre posible. La selección aleatoria asegura que todas las variables se distribuirán equitativamente entre los distintos grupos, tanto las claramente definidas como las ignoradas o indefinibles (otra forma de evitar sesgos). Ciertamente que el azar puede jugar una mala pasada y conformar dos grupos distintos por simple casualidad. Cuanto menor es el tamaño de la muestra tanto más fácil es que se produzcan diferencias atribuibles al error de muestreo, las cuales pueden constatarse con pruebas de bondad de ajuste, de distribuciones de variables conocidas, en los grupos comparados.

De entre todas las variables que forman el contexto clínico de un paciente, las hay que pueden influir sobre el efecto de un tratamiento o aparentar una influencia, por

una relación con la variable que estamos estudiando. A estas variables se les denomina factores de confusión (12) y es necesario neutralizarlas para poder evaluar los resultados de una investigación clínica. El muestreo aleatorio asegura también una distribución equitativa de los factores de confusión. Para neutralizar sus efectos son necesarias técnicas suplementarias más sofisticadas, como el muestreo estratificado por niveles de dicho factor (ver más adelante) o bien el ajuste posteriormente, en el momento de la evaluación (14). La finalidad de estos métodos especiales de muestreo es garantizar una homogeneidad suficiente de muestra, para poder evidenciar el efecto de un tratamiento o de una variable en estudio. Por lo general es difícil estratificar o ajustar por más de tres o cuatro factores, entonces se requiere el uso de técnicas de estadística multivariante, para las cuales también es imprescindible un muestreo rigurosamente aleatorio.

El establecimiento de un grupo de control significa adoptar un elemento de comparación o referencia sobre el que actúan todos los factores menos el investigado. *Cuando la enfermedad que se estudia no tiene un tratamiento efectivo, se suele indicar un placebo para los pacientes del grupo control. Cuando la enfermedad tiene algún tratamiento efectivo es necesario prescribir el mejor de los disponibles como punto de comparación.* Esta pauta de actuación disminuye la posible carga ética, pero aún cuando es posible suponer que un tratamiento nuevo no ha pasado la prueba de fuego de su utilización práctica, el uso de grupos de control suele suscitar recelos, especialmente si se ha de administrar un placebo. Es frecuente por tanto la utilización de controles «históricos» o bien simplemente, el prescindir del grupo de control. Hay trabajos en que se discute específicamente este tema (16-18) y aunque hay circunstancias especiales en que aparentemente podrían obviarse los controles, lo habitual es considerar un error metodológico no utilizarlos. Cuando no hay grupo de control el nuevo tratamiento suele obtener resultados favorables en el 80% de estudios, en cambio cuando sí se establecen los controles adecuados, el nuevo medicamento suele obtener buenos resultados entre el 10 y el 20 % de los ensayos.

Cuando se inicia la aplicación humana de un medicamento, se suele prescribir en un contexto muy restringido y tras unos ensayos de laboratorio complicados que han demostrado un efecto: «El fármaco X es eficaz para Esta eficacia no siempre se mantiene cuando se pasa del laboratorio a la clínica, en que el contexto es mucho más complejo. *En los ensayos clínicos controlados se investiga la eficiencia, es decir: se intenta averiguar si aplicada a un grupo de pacientes, la presunta eficacia de un medicamento logra una eficiencia en forma de resultados globales demostrables.* En la práctica se prescinde frecuentemente de los controles en estos primeros ensayos, con lo cual se establece una tendencia a obtener resultados favorables. La acumulación de informaciones optimistas hace parecer poco ético negar el beneficio del nuevo medicamento a los

pacientes de un grupo control. Este esquema es en realidad más complejo y no es posible entrar ahora en la discusión de la ética de los placebos. Es oportuno señalar que actualmente, se han desarrollado diseños de estudios clínicos lo suficientemente variados, como para adaptarse sin grandes dificultades a las circunstancias más complicadas de la investigación clínica. Casi siempre es posible compaginar el rigor científico con los imperativos éticos y más bien ocurre que «lo que no es científicamente válido no es éticamente correcto»(17).

DISEÑO DEL ESTUDIO Y RANDOMIZACION

Cuando se plantea la realización de un estudio es necesario un diseño al que adaptarse, teniendo en cuenta no sólo la necesidad de comparar con un grupo control, sino también el conseguir una muestra homogénea y en un tiempo y con unos costes razonables (19). En la figura 1 se exponen los distintos tipos de diseño más generales en forma diagramática, en función de los grupos en que se realiza el estudio.

La forma de elegir a los sujetos, las variables a estudiar y la estructura general de la investigación constituyen el diseño (20-25). De la población general de partida llegan al investigador clínico unos sujetos que han sido seleccionados involuntariamente por las condiciones generales que implican el sistema sanitario, la ubicación del hospital, variables sociológicas, etc. que condicionan un sesgo previo, conocido como el paralogismo de Berkson (22). Sobre el conjunto de personas disponibles pueden efectuarse tres tipos de estudio, según la forma de seleccionar a los sujetos (20-25):

Los *estudios de tipo I* o sobre muestra representativa, es decir aquellos en que se extraen al azar al conjunto de sujetos del estudio. El muestreo es rigurosamente aleatorio y no se establecen criterios de restricción, (bloque 1 de la fig. 1.). Sobre la muestra elegida pueden realizarse estudios de tipo observacional, longitudinales o transversales en el tiempo, para evaluar la incidencia o prevalencia respectivamente (bloques 4 de la fig. 1), de los factores o enfermedades a considerar. Todas las variables son aleatorias, se pueden aplicar las pruebas estadísticas pero las relaciones han de interpretarse con criterios extraestadístico, por tratarse de estudios observacionales. Una estrategia como la descrita requiere gran cantidad de pacientes cuando se trata de detectar enfermedades poco corrientes. También ocurre que es difícil lograr muestras homogéneas para características y factores de difusión restringida. Se acude entonces a la selección de un grupo de sujetos más coherente, ya bien sea de pacientes (bloque 2 de la fig. 1) o bien de sanos (bloque 3 de la fig. 1) con los que se constituyen los *estudios denominados de tipo II*. De esta forma se logra una muestra más homogénea pero también arbitraria en la que medimos el resultado de unos

tratamientos (bloques 5 de la fig. 1) o de una exposición a un factor de riesgo (bloques 7 de la fig. 1). La única variable aleatoria que hay en este diseño es el resultado, ya sea curación frente a los tratamientos o enfermedad frente a los factores de riesgo, resultante de la respuesta imprevisible de cada individuo. Las poblaciones correspondientes a los bloques 2 o 3 son homogéneas y coherentes, pero distintas. En este tipo de diseños la aleatorización, randomización, se utiliza para distribuir a los sujetos entre los eventuales grupos propuestos de antemano como tratamientos o exposición.

Por último, la situación más compleja se da en los *estudios denominados de tipo III* o de casos y testigos. La muestra se constituye tomando sujetos del bloque 2 y del bloque 3 de la fig. 1 para efectuar las comparaciones previstas en los bloques 6 de la fig. 1. El origen de los individuos es pues heterogéneo, dos poblaciones diferentes, que en ocasiones se homogeneizan apareando por todas las variables, menos aquella por la cual se realiza el estudio o cuya influencia se investiga. En este diseño el estado de salud no es una variable aleatoria, siendo la exposición o la presencia previa de un factor la que asume el papel de variable dependiente del azar. Las posibilidades de randomización son en este caso más limitadas, reduciéndose en ocasiones al sorteo de los testigos a elegir para cada caso.

Los estudios de tipo II son los que incluyen a los ensayos clínicos controlados y sobre los que, además, pueden superponerse complicados tipos de diseño (25-28).

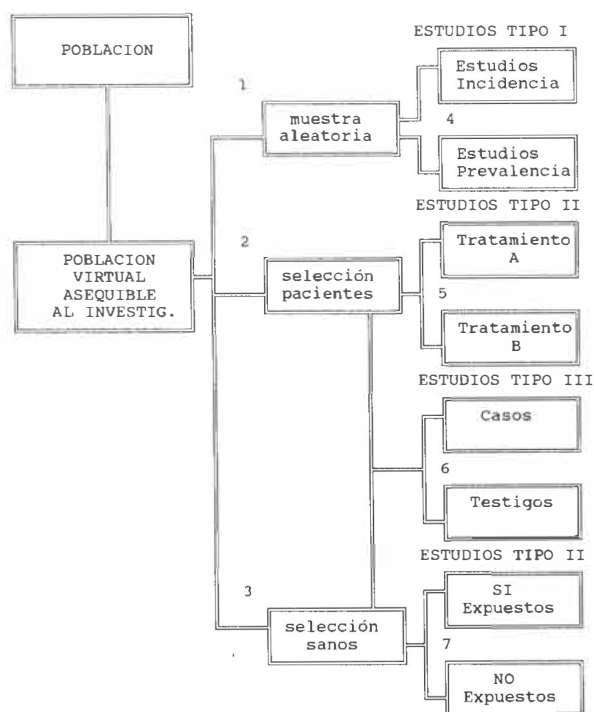


Figura 1

La situación más sencilla es la obtención de dos grupos homogéneos, a los que asignar dos tipos diferentes de tratamiento, para comparar después los resultados.

DISEÑO DEL MUESTREO

Aunque el presente artículo se dedica a la randomización, hemos de tener en cuenta también los casos en que no se utiliza, por lo que los muestreos se dividen en :

- Aleatorios*
- No aleatorios*

Los muestreos aleatorios también pueden presentar un grado variable de complejidad y debe distinguirse el diseño del muestreo del diseño del estudio o de la investigación, del que se ha hablado en el parrafo anterior. El diseño del muestreo influye sobre las variables a estudiar y sobre la homogeneidad de las mismas. Cabe distinguir como muestreos aleatorios:

- *Muestreo aleatorio simple*
- *Muestreo estratificado*
- *Muestreo por conglomerados o en racimos*
- *Muestreo escalonado*
- *Muestreo mixto*

De los que se van a describir sus particularidades más interesantes.

MUESTREO ALEATORIO

Ya desde el principio de la utilización del método estadístico se tiene en cuenta el azar para establecer las relaciones entre la población diana y la muestra objeto del estudio. La muestra asequible al investigador ha de reproducir fielmente las características de la población de que procede y la forma de conseguirlo es procurando que todos los individuos de la población tengan la misma probabilidad de figurar en la muestra. La proporción de individuos de la población representados en la muestra se denomina *coeficiente de muestreo* (30) y si este ha sido rigurosamente aleatorio, multiplica por igual a todos los grupos o conjuntos de características, detectables dentro de la población, que guardarán sus mismas proporciones relativas en la muestra.

Existen siempre pequeñas variaciones que introducen lo que se denomina el *error de muestreo*. Ambos caminos vienen representados por las flechas en la fig. 2, y las variaciones debidas al azar se corrigen al efectuar las estimaciones por intervalo (intervalos de probabilidad y de confianza).

De nuevo el azar cobra importancia. Si el muestreo es estrictamente aleatorio el error de muestreo también lo será y entonces, los parámetros correspondientes a los conjuntos de muestras siguen siempre la distribución normal o de Gauss, aunque las variables originales no lo

hagan. Esta propiedad permite ahorrarse pruebas de hipótesis de normalidad y trabajar con promedios de muestras y errores estándares en vez de con promedios simples y desviaciones típicas, con lo que se logra mayor precisión. Si el muestreo no ha sido aleatorio, es abusiva la utilización de según qué pruebas estadísticas.

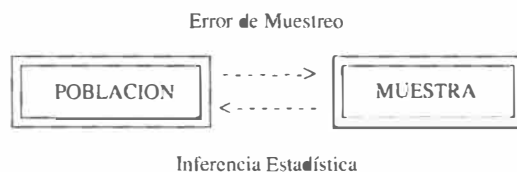


Figura 2

Ocorre que en la práctica se acumulan datos de pacientes que hay que estudiar y que no han sido seleccionados aleatoriamente. En estas circunstancias hay que ser prudentes en la realización de inferencias y las propiedades o parámetros encontrados referirlos a una población virtual. Las poblaciones virtuales no suelen tener existencia real y son una construcción intelectual del investigador, que las ha de imaginar contituidas por un conjunto infinito de individuos similares a los observados, referidos además a las mismas circunstancias de espacio y tiempo. Las infracciones de la aleatoriedad muestral cuestionan la validez interna de los resultados (10,31) de la cual depende la validez externa y la posibilidad de efectuar comparaciones.

TÉCNICA DEL MUESTREO ALEATORIO SIMPLE

El muestreo aleatorio simple, tiene como objetivo la constitución de una muestra representativa, es la técnica más sencilla de lo que hemos llamado randomización y se suele aplicar antes de cualquier otro procedimiento de intervención. Permite responder a la pregunta de «¿quiénes?» van a ser los sujetos del estudio.

Habitualmente exige disponer de un «censo» o relación exhaustiva de los sujetos de la población. A cada sujeto del censo se le asigna un número fijo de tal forma que la relación numerada permite identificar a cada elemento y se denomina base de muestreo. La mala definición de la población, las estructuras incompletas y la cobertura inadecuada de la base de muestreo, son unas de las causas de error más frecuentes y que muchas veces pasan inadvertidas en las etapas iniciales de la constitución de la muestra. Si se denomina N al número de elementos que componen la población y n al de los de la muestra, al cociente

$$f = n/N$$

se le denomina coeficiente o fracción de muestreo. Cada elemento de la población tendrá una probabilidad de figurar en la muestra igual a f.

Posteriormente se han de obtener $Nf=n$ sujetos (f =coeficiente de muestreo en tantos por uno) lo cual se hace sorteando los N números de la base de muestreo. El procedimiento de sorteo puede ser cualquiera que no haga trampa (Todos los números han de tener la misma probabilidad de salir) y puede ser tanto un bombo, como un programa informático, como una tabla de números aleatorios, a partir de la cual se superpone a la sucesión de números de la base de muestreo una sucesión de permutaciones aleatorias.

El uso del bombo de lotería es más fácil de comprender intuitivamente, sin que ello no signifique que pueda ser muy complicado en cuanto a leyes de probabilidad se refiere.

Supongamos un bombo con 10 bolas numeradas del 1 al 10, que hemos de utilizar para seleccionar a 3 de entre 10 sujetos, también numerados del 1 al 10. Hacemos girar el bombo y cae una bola, supongamos el 2. Este número tenía $1/10$ de probabilidades de salir. Una vez seleccionado el sujeto nos quedan dos opciones: volver a introducir la bola y se mantiene la probabilidad de $1/10$ para todas la bolas (muestreo con reposición) o no reintroducir la bola, con lo que la probabilidad de salir de los siguientes números es de $1/9$ (muestreo sin reposición). Si reponemos la bola y nos vuelve a salir el 2 tendremos que rechazarlo, porque ya había sido seleccionado, con lo cual es como si la bola hubiese sido suprimida. Por otra parte una vez suprimido el 2 quedan por seleccionar 2 individuos sobre 9 y cada bola cuenta con $1/9$ de probabilidades de salir. En la opción siguiente hay que seleccionar un sujeto sobre 8 y cada bola tiene la probabilidad de salir de $1/8$. Pero dado que las probabilidades de no salir en cada etapa son las complementarias de las de salir, cada vez los sujetos que quedan por elegir tienen la misma probabilidad de ser seleccionados, y la probabilidad efectiva final, el coeficiente de muestreo, es de $3/10$. El problema puede escribirse como sigue:

Probabilidad de ser elegido en primer lugar:

$P1 = 1/10$

La probabilidad de ser elegido en segundo lugar es el producto de la probabilidad de no salir en primer lugar por la de salir en segundo:

$P2 = (9/10) * (1/9) = 9/90 = 1/10$

Probabilidad de ser elegido en tercer lugar:

$P3 = (9/10) * (8/9) * (1/8) = 72/720 = 1/10$

$9/10$ y $8/9$ representan las probabilidades de no ser elegidos en los correspondientes pasos anteriores y en cada etapa la probabilidad compuesta es el producto de las probabilidades parciales.

Probabilidad de elegir tres sujetos:

$Pt = 3 * 1/10 = 3/10$

El problema es análogo cuando se utilizan tablas de números aleatorios en vez del bombo de lotería, pues quién define los números válidos es la base de muestreo fija, que se contrasta con la aleatoria variable (Lo único que cambia es la fuente de los números aleatorios). No pasa nada si se rechaza un número de la tabla que haya sido seleccionado previamente y se continua con el siguiente. De hecho es como si anotásemos la bola salida y sin reponerla, volviésemos a hacer girar el bombo. En el próximo párrafo se detalla más el uso de tablas de números aleatorios.

TECNICA DE MUESTREO ALEATORIO EQUILIBRADO

En los estudios de tipo II, especialmente en los ensayos clínicos controlados, es frecuente que el problema no sea tanto el extraer una muestra a partir de una población grande, sino más bien el distribuir a un grupo reducido de pacientes entre dos tratamientos (26).

Un método para distribuir un grupo en dos subgrupos iguales también podría ser el extraer una muestra aleatoria con un coeficiente de muestreo del 50% y asignar cada grupo según se hubiese convenido previamente.

Otra manera sería a partir de una tabla de números aleatorios, escogiendo una permutación, por ejemplo la 651861 y asignar los pares a un tratamiento y los impares a otro, p. eje. en la tabla 1:

Tabla 1
ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTOS

Base de Muestreo	Permutación	Tratamiento
Sujeto nro. 1	6	B
« 2	5	A
3	1	A
4	8	B
5	6	B
6	1	A
7	.	.
8	.	.

Estas formas de proceder pueden dar lugar a que haya un desequilibrio entre ambos grupos y uno de los tratamientos salga favorecido con un mayor número de pacientes. Para superar esta dificultad se efectúan los muestreos equilibrados, es decir que cada grupo de tratamientos se divide en varios subgrupos o bloques con igual número de

tratamientos de cada clase. Por ejemplo un grupo de 30 pacientes puede subdividirse en 3 grupos de 10, 5 grupos de 6, 6 grupos de 5 o 10 grupos de tres, es decir una cuestión de múltiplos y divisores. Si se han de establecer dos tratamientos solo valen los grupos con número par, los tres grupos de 10 ó los 5 grupos de 6 pacientes. Hay veces que para poder equilibrar por grupos se ha de redondear el número de pacientes, lo que es aconsejable siempre hacer por exceso, añadiendo unos pocos casos. Una vez se ha establecido el tamaño de los subgrupos o bloques puede procederse de varias maneras.

Una forma consiste en adoptar una tabla de números aleatorios cuyas permutaciones tengan exactamente el tamaño que deseamos, p. ej. 46 6 elementos, y que estos figuren sin repetición. Se asignan unos números a uno y otros al otro tratamiento. Si bien hay libros de estadística que presentan este tipo de tablas, no es habitual el encontrarlas.

La situación más habitual es la de las tablas en que las permutaciones aleatorias estan compuestas por todas y cualquier cifra, repetidas o no, según salgan. Estas tablas pueden construirse a partir de un bombo de lotería o de un programa de ordenador. El equilibrado por bloques requiere entonces un procedimiento como el que sigue.

Actualmente hay numerosos programas que facilitan números aleatorios, incluso también algunas calculadoras de bolsillo tienen esta opción. La instrucción RND del GWBASIC más habitual en los ordenadores PC compatibles, da como salida una distribución uniforme (todos los números con la misma probabilidad de salir) de números comprendidos entre 0 y 1. Estos pueden multiplicarse por las potencias de 10 que se desee para construir tablas de números aleatorios. Un ejemplo de tabla obtenida de esta manera es la siguiente:

Tabla 2

PERMUTACIONES ALEATORIAS

Primera	1 2 1 3 5 0 1
Segunda	6 5 1 8 6 1 0
Tercera	8 6 8 8 6 1 1
Cuarta	7 2 9 7 6 2 5
Quinta	7 9 8 5 3 3 0
Sexta	0 7 3 6 9 8 0
Septima	4 9 0 3 1 2 8

Ha de tenerse en cuenta que la aparición de cualquier número es idependiente de la de los demás y que pueden ser leídos en los grupos y en la dirección que se quiera. El requisito imprescindible es fijar unas reglas de juego

rigidísimas antes de empezar y respetarlas a ultranza. Así por ejemplo, puede leerse

1213501
horizontalmente, o bien

1687704
verticalmente.

También pueden considerarse sucesiones de números, fraccionando las permutaciones segun procedimientos convenidos de antemano. Puede leerse

12-12-50-16-51-86 ...etc.

o bien

121-350-165- 186-...etc.

y para los bloques de cuatro cifras podria ser

1212-5016-5186-1086-8861- ... etc.

Supongamos que hemos de distribuir 48 pacientes entre dos tratamientos. Podemos asignar los impares al tratamiento A y los pares al tratamiento B, resultando:

Primera	A B A A A B A	5 A
	1 2 1 3 5 0 1	
Segunda	B A A B B A B	3 A
	6 5 1 8 6 1 0	
Tercera	B B B B B A A	2 A
	8 6 8 8 6 1 1	
Cuarta	A B A A B B A	4 A
	7 2 9 7 6 2 5	
Quinta	A A B A A A B	5 A
	7 9 8 5 3 3 0	
Sexta	B A A B A B B	3 A
	0 7 3 6 9 8 0	
Séptima	B A A B B A *	3 A
	4 9 0 3 1 2 8	

Total = 25 A + 23 B

Puede observarse que si bien al final la diferencia entre los tratamientos es de dos pacientes, los grupos, por cuestiones del azar, no son demasiado regulares.

Para utilizar la tabla anterior para distribuir a los pacientes en bloques de cuatro equilibrados a dos trata-

mientos, distribuiremos la tabla en grupos de cuatro, leyendola en la misma dirección que antes:

A B A A	A B A B <	
1 2 1 3	5 0 1 6	
A A B B <	A B B B	
5 1 8 6	1 0 8 6	
		> A B A B
B B B A	A A B A	> A A B B
8 8 6 1	1 7 2 9	> A B B A
		> A A B B
A B B A <	A A B A	> B A A B
7 6 2 5	7 9 8 5	
A A B B <	A A B A	
3 3 0 0	7 3 6 9	
B B B A	B A A B <	
8 8 4 9	0 3 1 2	y sobra el 8

Puede observarse que de los 10 grupos propuestos solo cinco han quedado equilibrados (los marcados con una flecha, los cuales se toman en el mismo orden que han ido apareciendo según su lectura convenida. Quedan así 20 pacientes equilibrados en bloques de 4 para dos tratamientos, exponiéndose parcialmente el resultado en la siguiente tabla:

Paciente	Nr. Aleat.	Trat.	Total:	A	B
B11	1	5	A	1	0
	2	0	B	1	1
	3	1	A	2	1
	4	6	B	2	2
BL2	5	5	A	3	2
	6	1	A	4	2
	7	8	B	4	3
	8	6	B	4	4
BL3	9	7	A	5	4
	10	6	B	5	5
	11	2	B	5	6
	12	5	A	6	6

BI = Bloque

Al final de cada bloque, cada tratamiento se incrementa en dos pacientes. Las permutaciones que, siguiendo el orden convenido, no han quedado equilibradas, no son tenidas en cuenta.

Para efectuar otras distribuciones podría hacerse corresponder el 1,2 y 3 al tratamiento A, el 4,5 y 6 al B y el 7, 8 y 9 al C, prescindiéndose del 0 y tomando grupos de 9 en vez de cuatro.

Como es lógico al no tener en cuenta todas las permutaciones se necesitará leer una porción mucho mayor de tabla para cubrir el número de pacientes necesario.

Otro procedimiento es el efectuar todas las combinaciones posibles (29), p. ej. para bloques de 4 elementos:

1	B A B A
2	A B B A
3	B A A B
4	B B A A
5	A A B B
6	A B A B

Consiste en efectuar todas las combinaciones y numerarlas, sorteando después los números que les corresponden entre los números de los bloques. Por ejemplo, si al bloque 3 le corresponde al combinación 4 se distribuirían los tratamientos BBAA para los pacientes ordenados previamente, y así con todos los bloques.

El que efectúa el muestreo debe mantener los resultados en secreto. Para ello se numera un sobre para cada paciente y en su interior se cierra una plica que contiene el tratamiento, frasco, etc. de medicamento que le corresponde. El tipo de muestreo por bloques se adapta muy bien a diversas situaciones experimentales, especialmente a la estratificación, por lo cual es muy utilizado.

POBLACIONES FINITAS E INFINITAS, CONJUNTOS DE MUESTRAS

Cuando las poblaciones son infinitas puede considerarse que la probabilidad de muestrear a un sujeto individual es practicamente 0. La probabilidad de selección de cualquier individuo no se modifica por la selección de otro ante la infinito de total. Esta hipótesis de la independencia en probabilidad es necesaria para la validez de cualquier procedimiento estadístico. La realidad es que los sujetos individuales también son muestreados y que han tenido que elaborarse hipótesis sobre densidades de probabilidad, intervalos de medio punto y otras argumentaciones más complicadas para que observación y teoría se hagan compatibles.

Cuando las poblaciones son finitas el muestreo puede realizarse con reemplazamiento o sin él. En el primer caso, el sujeto extraído se anota e incorpora de nuevo a la población. A todos los efectos puede considerarse que un muestreo con reemplazamiento constituye una población infinita (30-33).

El número de muestras distintas que pueden obtenerse de una población finita con reemplazamiento es el que nos da el cálculo de las variaciones con repetición:

$$Vr_N^n = N^n$$

y cada muestra tiene la probabilidad $1/N^n$ de ser extraída (N es el número de elementos de la población y n el de elementos de la muestra). El reemplazamiento permite obtener muchas más muestras que los elementos que realmente hay y el conjunto se comporta auténticamente como infinito frente a un muestreo.

En el caso de poblaciones finitas y muestreo sin reemplazamiento no son posibles las repeticiones, por lo que el número de muestras obtenible será:

$$V_N^n = N!/(N-n)!$$

(! =factorial de). Si la situación es tal que el orden de los elementos no tenga importancia (individuos indistinguibles dentro de las características de grupo), en vez de variaciones habrá que tener en cuenta las combinaciones de los elementos:

$$C_N^n = N!/(N-n)!$$

y la probabilidad de obtener una cualquiera de las muestras será:

$$P = 1 / C_N^n$$

Las pruebas estadísticas se pueden efectuar cuando las poblaciones se consideran infinitas. Cuando la población no es infinita y el muestreo se realiza sin reposición, el estimador de la media aritmética m sigue siendo válido, en tanto que la varianza de las medias muestrales se modifica y queda:

$$S^2m = ((N-n)/N) (S^2/n)$$

El término corrector puede escribirse:

$$(N-n)/n = (1-f) \text{ donde } f = n/N$$

Si a f le habíamos llamado coeficiente de muestreo, al término $(1-f)$ se le denomina factor de exhaustividad y al muestreo sin reposición, muestreo exhaustivo.

MUESTREO ALEATORIO ESTRATIFICADO

Es aquel que se efectúa en una población que ha sido previamente ordenada según los valores de una variable en varios niveles. La variable de estratificación suele ser distinta de la que queremos estudiar pero está relacionada con ella. Este diseño sirve para obtener muestras en las que el efecto de la variable utilizada para la estratificación no

influya sobre la variable que estudiamos, dicho de otra manera para neutralizar su efecto. Las variables según las cuales se estratifica suelen ser cuantitativas agrupadas en intervalos, como p.ej. la edad, o bien cualitativas ordinales, como una escala arbitraria de gravedad. También se estratifica según variables puramente cualitativas, como el sexo, en cuyo caso se habla más propiamente de control quede estratificación (30-33). Es muy importante el requisito de que la variable de control o estratificación (la Z de un conjunto de tres variables) tenga una relación con la variable que se va a estudiar (la variable dependiente o Y) y pueda enmascarar la relación que investigamos con otras variables (variables independientes o X). Cuanto mayor sea la relación de Z con Y más beneficio se obtendrá con la estratificación, para lograr una mayor homogeneidad en las muestras destinadas al estudio de las relaciones de X con Y .

El enfoque para el estudio de este problema es similar al que se utiliza para el estudio del análisis de la varianza o de la regresión lineal, en donde suponemos que la dispersión entre los grupos, que componen la población en estudio, más la dispersión existente dentro de cada grupo. Se supone en el caso de la estratificación, que la dispersión reflejada en la varianza de la variable que estudiamos, Y , es atribuible a varios factores. Uno de ellos es ya conocido, la variable Z que se va a utilizar como criterio de estratificación. El resto de la dispersión o varianza puede ser debido al azar solamente (varianza residual), o debida en parte a la variable que estudiamos X y en parte al azar. Si neutralizamos el efecto de la variable Z , será más fácil evidenciar una posible asociación entre X e Y . En esta razonamiento esta la base de la afirmación de que para suprimir el efecto de variables de confusión (como la Z), se ha de estratificar en el muestreo anterior al estudio o ajustar en la evaluación efectuada al final del mismo (13).

Otra ventaja importante de una estratificación se obtiene cuando la porción de la dispersión de la variable que estudiamos X , explicada por la variable de estratificación Z , es máxima. Dicho de otra manera, la varianza entre los estratos, representa por las diferencias entre las medias de X correspondientes a cada estrato, es máxima. Esta circunstancia haría que la varianza intraestrato fuera mínima (homogeneidad máxima). Las ventajas que se obtienen con un aumento en la homogeneidad se pueden esquematizar en:

- Cuando se efectúa un estudio estadístico univariante (descriptiva), mayor precisión (menores intervalos de confianza) de los estadísticos obtenidos con igual número de elementos de la muestra.
- Cuando se efectúan pruebas de hipótesis sobre posibles asociaciones bivariantes, se neutraliza el efecto de la variable por la cual se estratifica, con lo que puede hacerse más ostensible la relación entre las dos variables en estudio o se hace desaparecer un efecto espúreo.

Para efectuar un muestreo estratificado en primer lugar hay que ordenar la población y elaborar la estructura de muestreo como en el muestreo simple. Una vez efectuado este paso hay que establecer que variable se va a utilizar como criterio (edad, gravedad, índice, pronóstico, sexo, etc.) de estratificación y el número de niveles en que se va a subdividir (conviene que no sean excesivamente numerosos). Se distribuyen los sujetos según el estrato que les corresponda, en donde se ordenan y se reconstruye una estructura de muestreo propia de cada estrato, que son las que servirán como base de muestreo. En pocas palabras se sustituye un muestreo de una población grande y heterogénea por el muestreo de varias subpoblaciones más pequeñas y homogéneas. Una precaución muy importante es el comprobar que no exista solapamiento entre los distintos estratos, lo que ocasionaría falsedad en los resultados.

El problema ahora es decidir que coeficiente de muestreo vamos a utilizar. Los resultados serán distintos según se adopte:

- * Coeficiente proporcional al número de sujetos de cada estrato.
- * Coeficiente proporcional a la varianza intraestrato.
- * El mismo número de elementos para cada estrato.

En el muestreo proporcional a los efectivos de cada estrato poblacional, el número n_i de elementos de cada estrato muestral se calcula:

$$n_i = (N_i/N) n$$

en donde N_i es el número de elementos del estrato en la población, N el total de sujetos en la población y n el número total de sujetos que ha de tener la muestra. Según este procedimiento cada estrato muestral se corresponde proporcionalmente a los estratos poblacionales y se obtiene una muestra más representativa que se muestrease globalmente toda la población. Se aplica de preferencia cuando todos los estratos tienen aproximadamente la misma varianza intraestrato y con ella se disminuye el efecto de la variabilidad del número de componentes de cada estrato.

El coeficiente proporcional a la varianza de cada estrato se utiliza cuando la varianza intraestrato no es la misma a todos los niveles. En estas circunstancias no se cumplen del todo los supuestos previos para la estratificación y las ventajas obtenidas por el procedimiento son menos que en el caso anterior. Puede mejorarse la situación haciendo que el coeficiente de muestreo sea proporcional a la varianza de cada estrato, de tal modo que

$$n_i = (S_i^2 / \sum S_i^2) n$$

en donde s_i^2 es el término genérico correspondiente a la varianza de cada estrato. Al tener en cuenta las varianzas se tiene en cuenta indirectamente el número de elementos

de cada estrato. Estas situaciones implican el conocer las varianzas de cada estrato (haber efectuado un análisis de la varianza), lo cual no siempre es posible. En ocasiones pueden tenerse evidencias indirectas, datos obtenidos de la bibliografía o bien estudios anteriores efectuados para definir parámetros o con otros motivos, que orienten en cuanto al método a utilizar.

Por último tenemos el caso aparentemente más sencillo, en que se muestrea un número de elementos igual para cada estrato. En estas circunstancias suele emplearse:

$$n_i = n/k$$

en donde n es el número total previsto de elementos de la muestra y k el número de estratos. El coeficiente de muestreo correspondiente a cada estrato se calcula en relación al número de elementos del estrato poblacional correspondiente

$$f_i = n_i/N_i$$

y en caso de no conocer los N_i , es muy difícil la generalización de los resultados.

MUESTREO POR CONGLOMERADOS O EN RACIMOS

En este tipo de muestreo se aleatorizan grupos de población y no elementos. El grupo elegido se incluye entero, todos sus elementos pasan a formar parte de la muestra. Es un método distinto del muestreo estratificado y, a pesar de la apariencia, se sigue efectuando un muestreo elemental análogo al muestreo simple, puesto que en él se incluyen conjuntamente todos los posibles estratos existentes en un conglomerado. Los grupos que constituyen los conglomerados suelen ser naturales (ciudades, escuelas, fábricas, salas de hospital, etc) o creados artificialmente por el método. Por lo general no puede decirse que haya una variable criterio para constituir los conglomerados o en racimos sólo se muestrean algunos de ellos y en los seleccionados se toman todos los elementos, en forma similar a como se comen los granos de uva de un racimo.

Aunque se prescinde de cualquier tipo de relación entre la variable en estudio y el criterio o variable utilizada para efectuar la subdivisión, sigue siendo válido el principio de que la dispersión total es igual a la dispersión intragrupos más la dispersión entre los grupos. Con este método el muestreo será tanto más efectivo cuanto cada grupo represente lo mejor posible a la población general, en otras palabras: la varianza general. Los grupos han de ser lo más parecidos posible entre sí y por tanto la varianza entre grupos ha de ser muy pequeña (diferencias pequeñas entre los promedios representativos de cada uno de ellos.)

Este tipo de muestreo suele efectuarse por razones de orden práctico o de simplicidad. La mayor parte de la veces se emplea porque no se dispone de una estructura de

muestreo basada en los elementos y en cambio sí de los grupos. Por ejemplo, podemos no tener una relación de todos los obreros del metal de nuestra zona, pero sí saber que hay cinco fábricas. Podemos seleccionar una de ellas al azar y encuestar a todos sus empleados. Cuanto más se parezca la fábrica elegida a todas las demás, tanto más representativo será el muestreo. En pocas palabras: podemos decir que se trata de un muestreo todo o nada, cuya principal ventaja es la comodidad.

En cuanto a la precisión obtenida, podemos decir que el resultado es variable. Si los conglomerados son tan heterogéneos como si se hubiesen obtenido por azar, el muestreo en racimos es tan preciso como uno elemental. En caso contrario la precisión del muestreo disminuye con la homogeneidad interior de los racimos. Todos los individuos de un conglomerado tienen la misma probabilidad de ser muestreados que el conglomerado al que pertenecen.

MUESTREOS ESCALONADOS Y MIXTOS

El escalonado es el que se efectúa por etapas, estratificando cada vez por una variable. Hay que tener en cuenta que es difícil estratificar por más de dos o tres variables. Los muestreos mixtos son aquellos que efectúan un muestreo por conglomerados, dentro de los cuales se estratifica y también se realizan muestreos elementales. Téngase en cuenta que cuanto más complicado es el muestreo, tanto más difícil resulta interpretar los resultados.

MUESTREO NO ALEATORIO

Es todo aquel del que no puede garantizarse que la selección se haya efectuado exclusivamente al azar. Es necesario considerarlos porque en la práctica se utilizan con frecuencia y debe quedar bien claro que la extrapolación de los resultados obtenidos en estas circunstancias puede dar lugar a errores. En ningún caso puede garantizarse su verosimilitud. Todo lo más que permiten es inferir los resultados pertenecientes a una población imaginaria o virtual, cargada con todos los sesgos que conlleve el procedimiento de selección de los paciente. Cabe mencionar los siguientes procedimientos:

- Selección casual
- Selección arbitraria
- Muestreo empírico
- Muestreo sistemático

SELECCION CASUAL

Es uno de los muestreos no aleatorios más corrientes en medicina y consiste en incluir a los pacientes en la muestra a medida que van llegando, bajo el supuesto que lo hacen por azar. Esta suposición es falsa, como mínimo cabe pensar en el sesgo de Berkson (22).

MUESTREO POR SELECCION ARBITRARIA

Se utiliza también muy frecuentemente en clínica.

Todos los trabajos con el título: «A proposito de N casos de ...» responden a este tipo de muestreo. Se incluyen en el estudio aquellos sujetos que cumplen con unas condiciones de inclusión previamente definidas. Dado que los criterios han sido definidos previamente por el propio investigador y no existe ningún enmascaramiento ni ninguna aleatorización, es fácil caer en las situaciones lógicas de petición de principio (lo definido entra en la definición), con lo que se infieren falsedades. La situación puede mejorarse si el investigador es muy maduro y tiene el suficiente espíritu crítico, si se reconstruye cuidadosamente la imagen de la población virtual, si se es muy prudente en las deducciones y si se comprueban cuidadosamente los resultados obtenidos.

MUESTREO SISTEMATICO

Se ordena la población según una o dos variables y después se elige un valor al azar. Después se extraen los múltiplos de dicho valor. Por ejemplo, ordenar un grupo de historia clínicas por su número y elegir una de cada 5 a partir de la XX, que se ha elegido aleatoriamente. Este muestreo es peligroso por dar una apariencia de aleatoriedad. En realidad si sólo se elige un número aleatorio de partida se está fabricando un racimo o conglomerado cuya varianza no refleja la varianza poblacional. Pueden ocultarse influencias periódicas y carece de garantías científicas. Para que este tipo de muestreo sea válido se han de seleccionar varios elementos de partida aleatoriamente y también han de seleccionar aleatoriamente los períodos que se asignan a cada uno de ellos, comprobando por último la homogeneidad de la muestra y otras características.

MUESTREO EMPIRICO

Es el obtenido como resultado de cualquier situación experimental en que los sujetos son modificados en función de una hipótesis de trabajo. Es muy importante la definición de la metodología pues es la que determina la población virtual. No es imprescindible el uso de la estadística para la evaluación de todas las experiencias. Es aconsejable efectuar una aleatorización antes de realizar cualquier experiencia para evitar sesgos en la selección de los sujetos.

LA INFORMACION PERDIDA

Un problema frecuente es el tratamiento de la información perdida que hace que la muestra efectiva no se parezca a la muestra seleccionada. Se debe al conjunto de indivi-

duos incluidos en la muestra pero cuyos datos se han perdido, no han podido obtenerse o no se han incluido en la evaluación por cualquier motivo. Si la proporción de casos ausentes es muy grande puede invalidar los resultados. Hay ocasiones en que p. ej. se realiza una encuesta al 40%. La actitud a adoptar en dichas situaciones puede ser un problema difícil de resolver. Hay veces en que la «no respuesta» está relacionada con la variable que estudiamos, en cuyo caso puede producirse un sesgo importante. El error crece entonces con la proporción de sujetos perdidos y con la diferencia entre los valores promedio de los casos conocidos y la que correspondería a los desconocidos. Se han propuesto varias soluciones o paliativos para los efectos de la información pérdida de casos. Si no es posible evitar las pérdidas, cabe efectuar encuestas o muestreos complementarios, estimar los sesgos máximo y mínimo previsibles, ponderar en relación a los casos disponibles, etc. Todas ellas son soluciones laboriosas y no exentas de inconvenientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kramer M.S.; Shapiro S.H. : *Scientific challenges in the application of randomized trial*. JAMA, 1984; 252: 2739-45.
2. Weinstein M.C. : *Allocation of subjects in medical experiments*. N Engl J Med, 1974; 291: 1278-85.
3. Bonfill X.; Porta Serra M. : *¿Es necesario un grupo de control?* Med Clin (Barc) 1987; 89: 429-35
4. Armitage P. : *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell, 1985.
5. Carrasco de la Peña J.L. : *El método estadístico en investigación médica*. Karpas, 1982.
6. Fernández de Troconoz A. : *Probabilidades, estadística, muestreo*. Tebar-Flores, 1987.
7. Everitt B.S. : *Statistical methods for medical investigations*, Oxford University Press, 1989
8. Murhy E.A. : *Probability in medicine*. Johns Hopkins, 1979.
9. Quesada V. y García A. : *Lecciones de Cálculo de Probabilidades*. Díaz de Santos, Madrid, 1988.
10. Moses Le. : *Sattistical concepts fundametal to investigations*. N Engl J Med 1985; 312 : 890-7.
11. Ederer F. : *Patient bias, investigator bias and the double-masked procedure in clinical trials*. Am J Med, 1975; 58: 295-9
12. Miettinen O.S.; Cook E.F. : *Confounding : the esence and detection*. Am J Epidemiol, 1981; 114: 593-603.
13. Feinstein A.R. : *An additional basic science for clinical medicine: III. The challenges of comparison and measurement*. An Int Med, 1983; 99: 705-12'
14. Cobo E.; Buekens P. : *Necesidad y limitaciones del ajuste*. Med Clin (Barc), 1990; 95: 702-8.
15. Hernández Aguado I.; Porta Serra M.; Miralles M.; García Benavides F.; y Bolúmar F. : *La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas*. Med Clin (Barc), 1990; 95: 424-9.
16. Sacks H.S.; Chalmers T.C.; Smith H. : *Sensitivity and specifity of clinical trial. Randomized v. historical controls*. Arch Intern Med, 1983; 143: 753-5.
17. Ministerio de Sanidad y Consumo: *Ensayos Clínicos en España*. Serie Monografía Técnicas del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1988.
18. Altman D.G. : *Statistics in medical journal*. Stat Med, 1982; 1: 59-71.
19. Salleras Sanmartí L. : *La investigación epidemiológica en la evaluación de los programas de salud*. At. Pri-mar, 1988; 5: 122-34
20. Niemierko A.; and Goitien M. : *Random sampling for evaluating treatmet plans*. MedPhys, 1990; 17: 753-62
21. Ferrer Salvans P. : *Reflexiones sobre el manejo de la información en investigación clínica*. Rev Clin Esp, 1990; 187: 29-33
22. Jenicek M.; et Cleroux R. : *Epidémiologie*. Maloine Paris 1983.
23. Spilker B. : *Guide to clinical studies and developing protocols*. Raven Press, 1984.
24. Laplanche A.; Cm-Nougé C.; Flamant R. : *Méthodes statistiques appliquées a la recherche clinique*. Flammarion, 1987.
25. Llienfeld A.M.; Lilienfeld D.E. : *Foundation of epidemiology*. Oxford University Press, 1980.
26. Walter S.D. : *The fesibility of matching and quota sampling in epidemiologic studies*. Am J Epidemiol, 1989; 180: 379-89.
27. Gallastegui Otero C.; Izquierdo Pulido I.; Torrent Farnell J. : *Metodología básica en el diseño de ensayos clínicos (1ª parte)*. Farm Clin, 1990; 7: 204-13.
28. Gallastegui Otero C.; Izquierdo Pulido I., Torrent Farnell J. : *Metodología básica en el diseño de ensayos clínicos (2ª parte)*. Farm Clin, 1990; 7: 312-21.
29. Bulpitt C.J. : *Randomised controlled clinical trials*. DBE. Nijhoff, 1983.
30. Cochran W.G. : *Técnicas de muestreo*. C.E.C.S.A., 1971.
31. Kleinbaum D.G.; Kupper L.L.; Morgenstern H. : *Epidemiologic Research. Principles and quantitative methods*. Lifetime Learnig Pub, 1982.
32. Rumeau-Rouquette C.; Breart G.; Padieu R. : *Méthodes en Épidémiologie*. Flammarion, 1985.
33. Lellouch J.; Lazar P. : *Méthodes statistiques en expérimetation biologique*. Flammarion, 1974.